

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09327433 A**

(43) Date of publication of application: **22 . 12 . 97**

(51) Int. Cl

A61B 1/00
G01N 21/64
G01N 21/76
G01N 33/483

(21) Application number: **09046303**

(22) Date of filing: **28 . 02 . 97**

(30) Priority: **28 . 02 . 96 US 96 608185**

(71) Applicant: **XILLIX TECHNOL CORP**

(72) Inventor:
ZENG HAISHAN
CLINE RICHARD W
MACAULAY CALUM E
JAGGI BRUNO W

(54) **IMAGING SYSTEM TO DETECT AFFECTED TISSUE USING SPECIFIC FLUORESCENCE IN GASTROINTESTINE AND RESPIRATORY TRACT**

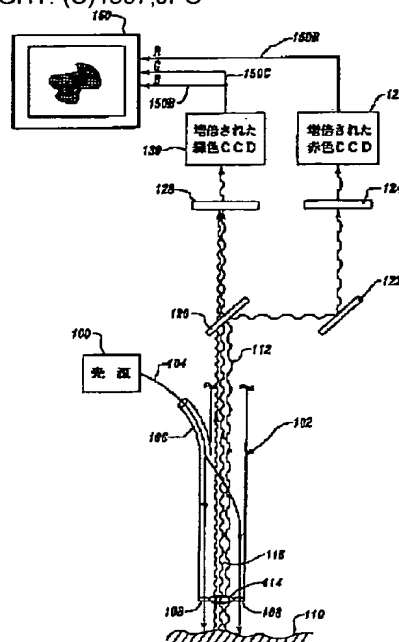
different colors in contrast.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a detecting system capable of easily detecting existence of tissue in a cancer or precancer symptom.

SOLUTION: This imaging system to detect affected tissue is equipped with an endoscope 102, a monochromatic light source 100 to produce excitation light with an excitation wavelength to produce light of inner fluorescence at tissue 100 to be inspected, and light collecting means 108 and 114 to collect reflected excitation light and light of produced inner fluorescence. Further, a dichroic mirror 120 to divide the collected light into a first beam with the light intensity of inner fluorescence to abnormal tissue substantially different wavelength (green) from that of normal tissue and a second beam with the light intensity of inner fluorescence to abnormal tissue substantially the same wavelength (red) as that of normal tissue, a first camera 130 to receive the first beam, a second camera 126 to receive the second beam, and a color monitor 150 to produce a pseudo-color display in which the normal tissue and the abnormal tissue are viewed in



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-327433

(43) 公開日 平成9年(1997)12月22日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 B 1/00	3 0 0		A 6 1 B 1/00	3 0 0 D
G 0 1 N 21/64			G 0 1 N 21/64	Z
21/76			21/76	
33/483			33/483	C

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願平9-46303

(22) 出願日 平成9年(1997)2月28日

(31) 優先権主張番号 6 0 8 1 8 5

(32) 優先日 1996年2月28日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 597028807

ジリックス・テクノロジーズ・コーポレーション

カナダ国、ブリティッシュ・コロンビア、リッチモンド、コマース・パークウェイ 13775

(72) 発明者 ハイシャン・ゼン

カナダ国、ブイ6ティー・2シー6、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、メルファ・レーン 2512

(74) 代理人 弁理士 鈴江 武彦 (外4名)

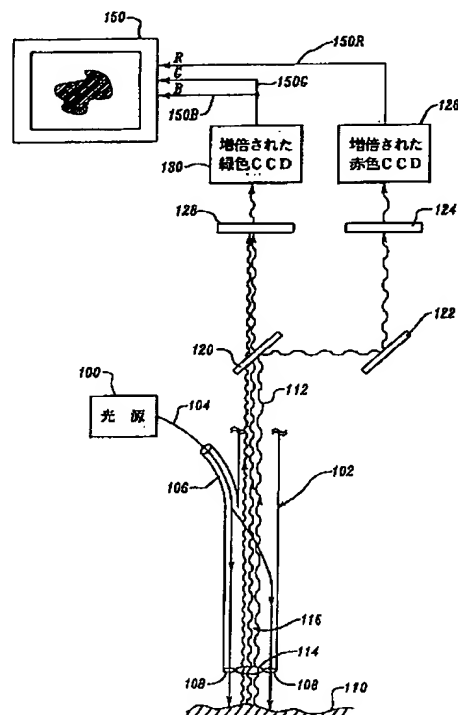
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃腸および呼吸器官における特有蛍光を使用した罹病組織を検出する映像システム

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、癌または前癌症状の組織の存在を容易に検出することのできる検査システムを得ることを目的とする。

【解決手段】 内視鏡102と、検査される組織110に内部蛍光の光を発生させる励起波長の励起光を生成する単色光源100と、反射された励起光および検査される組織110により生成された内部蛍光の光を集める収集手段108, 114と、異常な組織に対する内部蛍光の光の強度が正常な組織と実質的に異なる波長（緑）の第1のビームと、異常な組織に対する内部蛍光の光の強度が正常な組織と実質的に同じである波長（赤）の第2のビームとに分割するダイクロイックミラー120と、第1のビームを受ける第1のカメラ130と、第2のビームを受ける第2のカメラ126と、正常な組織と異常な組織とが対照的なカラーに見える疑似カラー表示を生成するカラーモニター150とを具備していることを特徴とする。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 内視鏡と、

検査される組織に内部蛍光の光を発生させるための励起波長の励起光を生成する実質的に単色の光源であって、

(a) 励起光を生成するランプと、

(b) ランプの近くに位置され、ランプによって生成された励起光を収集し、かつ励起光を収集ミラーの外方向に導く収集ミラーと、

(c) 収集ミラーによって収集された励起光を受取ってその励起光を濾波するように配置されている第1のダイクロイックミラーと、

(d) 励起光の実質的に平行なビームを生成するために第1のダイクロイックミラーから反射された濾波された励起光を受けるように配置されている第1のレンズと、

(e) 励起光の平行なビームを受けるように配置されており、励起波長でない波長を有する光を励起光の平行なビームから濾波して除去するように動作するカラーフィルタと、

(f) カラーフィルタを通過した励起光の濾波されたビームを受けるように配置されており、検査される組織を励起するために内視鏡に励起光の焦点を結ぶ第2のレンズとを備えている光源と、

反射された励起光および検査される組織により生成された内部蛍光の光を集める収集手段と、

収集された反射された励起光、および内部蛍光の光を受けるように位置されており、異常な組織に対する内部蛍光の光の強度が正常な組織と実質的に異なる波長を有する第1のビームと、異常な組織に対する内部蛍光の光の強度が正常な組織と実質的に同じである波長を有する第2のビームとに内部蛍光の光を分割する第2のダイクロイックミラーと、

第1のカメラが内部蛍光の光の第1のビームを受取り、かつ第2のカメラが内部蛍光の光の第2のビームを受取るように、検査される組織の第1および第2の内部蛍光イメージ信号を生成する第1および第2のカメラと、第1の内部蛍光イメージ信号が第1のカラービデオ入力に結合され、かつ第2の内部蛍光イメージ信号がカラービデオ入力の別のものに結合されるカラービデオ入力を有しており、正常な組織と異常な組織とがカラーモニタ上で対照的なカラーに見える疑似カラー表示を生成するカラーモニタとを具備していることを特徴とする癌または前癌症状の組織の存在を検出するための組織検査システム。

【請求項2】 ランプは水銀アークランプである請求項1記載のシステム。

【請求項3】 収集ミラーは楕円形ミラーであり、水銀アークランプはその楕円形ミラーの焦点に位置されている請求項2記載のシステム。

【請求項4】 励起波長は436ナノメートルであり、第1のダイクロイックミラーは350乃至450ナノメートルの範

囲の波長を有する励起光を反射する請求項2記載のシステム。

【請求項5】 カラーフィルタは420ナノメートル乃至450ナノメートルの範囲の波長を有する励起光を通過させる干渉バンドパスフィルタである請求項1記載のシステム。

【請求項6】 さらに第2のダイクロイックミラーと第1のカメラとの間に配置され、490乃至560ナノメートルの範囲の波長を有する内部蛍光の光を通過させる第2のバンドパスフィルタを具備している請求項1記載のシステム。

【請求項7】 さらに第2のダイクロイックミラーと第2のカメラとの間に配置されており、630ナノメートルのカットオフ波長を有している赤色長波長通過フィルタを具備している請求項1記載のシステム。

【請求項8】 各内部蛍光イメージ信号が利得を有しており、さらに第1または第2のカメラによって生成された第1または第2の内部蛍光信号の一方の利得を第1または第2の内部蛍光イメージ信号の他方の利得の関数として調節する制御装置を具備している請求項1記載のシステム。

【請求項9】 カラーモニタは赤色、緑色および青色カラービデオ入力を有しているRGBモニタである請求項1記載のシステム。

【請求項10】 第1および第2のカメラはイメージ増倍CCDカメラである請求項1記載のシステム。

【請求項11】 固有の内部蛍光の光を組織に発生させるための励起光を生成する光源と、

励起光により組織を照明し、それによって前記固有の内部蛍光の光を放射するように組織を励起させる手段と、反射された励起光と、組織によって生成された前記固有の放射された内部蛍光の光を集める収集手段と、

収集手段により集められた反射された励起光および放射された内部蛍光の光を受けるように配置されており、反射された励起光、および異常な組織に対する内部蛍光強度が正常な組織と実質的に異なる波長を有する放射された内部蛍光の光を含む少なくとも第1のスペクトル帯域と、

異常な組織に対する内部蛍光強度が正常な組織と実質的に同じである波長を有する放射された内部蛍光の光を含んでいる前記第1のスペクトル帯域とは異なる第2のスペクトル帯域とに前記内部蛍光の光のスペクトル成分を分離するように動作するダイクロイックミラーと、

第1のスペクトル帯域内の光を受けるように配置されており、反射された励起光を第1のスペクトル帯域内の光から除去するように動作する第1の光学フィルタと、

第2のスペクトル帯域内の光を受けるように配置されている第2の光学フィルタと、

第1のスペクトル帯域内の内部蛍光の光を受けて、組織の第1の内部蛍光イメージ信号を生成する第1のイメージ増倍CCDカメラと、

第2のスペクトル帯域内の内部蛍光の光を受けて、組織の第2の内部蛍光イメージ信号を生成する第2のイメージ増倍CCDカメラと、

第2のスペクトル帯域内の内部蛍光の光を受けて、組織の第2の内部蛍光イメージ信号を生成する第2のイメージ増倍CCDカメラと、

増倍CCDカメラによって生成された第1または第2の内部蛍光信号の一方の利得を第1または第2の内部蛍光イメージ信号の他方の利得の関数として調節する制御装置と、

少なくとも第1および第2のカラー入力を有し、前記異常および正常な組織がカラーモニタ上に表示される組合わせられた表示イメージを生成するために第1のカラー入力が第1の内部蛍光イメージ信号を受取るように結合され、第2のカラー入力が第2の内部蛍光イメージ信号を受取るように結合されているカラーモニタとを具備していることを特徴とする内部蛍光を使用する組織中の疾患の映像装置。

【請求項12】 さらに、第1または第2の内部蛍光イメージ信号の利得が第1または第2の内部蛍光イメージ信号の他方の利得に依存する関数を調節する制御装置を具備している請求項11記載の装置。

【請求項13】 検査される組織に内部蛍光の光を発生させる励起光を生成する実質的に単色の光源と、励起光を受取って、患者の体腔内および検査される組織にこの励起光を導くように配置された内視鏡と、検査される組織によって生成された内部蛍光の光を収集する手段と、

異常な組織からの内部蛍光の光の強度が正常な組織からのものと実質的に異なるような波長を有する第1のビームと、異常な組織からの内部蛍光の光の強度が正常な組織からのものと実質的に同じである波長を有する第2のビームとに収集された内部蛍光の光を分割するビーム分割器と、

内部蛍光の光の第1および第2のビームをそれぞれ受取り、第1および第2の内部蛍光イメージ信号を生成する第1および第2のイメージ増倍または非増倍CCDカメラと、

赤色、青色および緑色カラー入力を有し、第1の内部蛍光信号および第2の内部蛍光信号の大きさの比率を表わすカラーを有する表示を生成するために赤色カラー入力が第1または第2の内部蛍光イメージ信号の1つを受けるとして接続され、かつ青色および緑色カラー入力が第2の内部蛍光イメージ信号を受けるとして接続され、前記表示が組織が正常であるか、または異常であるかを示すカラーモニタとを具備していることを特徴とする癌または前癌症状の組織の検出システム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は癌検出システムに関し、特に正常組織、前癌症状および癌組織の特有の蛍光反応を測定する癌検出システムに関する。

【0002】

【従来の技術】 人間の主要な死因の1つは癌である。高い死亡率にもかかわらず、早期に発見して治療すれば、多くの癌を治すことができる。そのため医師が初期段階の癌または前癌症状の組織の存在を発見することを助けるスクリーニングシステムの設計および開発に対して多大な努力が払われている。

【0003】 体腔内の癌を発見し治療する最近の方法の1つは蛍光映像法である。この映像モードは通常使用される反射性映像モードとは異なる情報を提供する。両方の映像モードにおいて、医師は内視鏡または光ファイバ束を体腔中に挿入し、光源から体腔中に照明を伝導する。反射性映像では光源が典型的に白色光であり、一方蛍光性映像は特定の励起波長が使用される。反射性または蛍光性映像法のイメージは、内視鏡の映像ファイバ束によって捕捉され、医師がその内視鏡の接眼鏡を通して観察する。その代わりにカメラが接眼鏡に結合され、そのイメージをモニタに表示することができる。

【0004】 従来技術の蛍光性映像システムでは典型的に、医師が癌組織に結合する感光性の薬品を投与することにより患者を処置する。感光性の薬品により癌組織は周辺組織とコントラストを生じ、それによって医師が視覚的に癌の存在を発見することができる。癌の発見に感光性の薬品を使用することによる問題は、ほとんどの薬品が著しい副作用を有することである。最も深刻な副作用とは、感光性の薬品が有効であるあいだは患者が太陽光過敏性(hyper sun sensitive)になることである。したがって、これらの薬品を投与された患者は、薬の投与後、数日間は暗室にいななければならない。したがってこの癌検出方法は、できるだけ短期間に多数の患者を検査することが所望されるスクリーニングには適さない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 感光性の薬品を投与する必要性をなくす蛍光性映像法に基づいた別の癌発見方法は、癌組織または前癌症状の組織が、放射された光に対して正常な組織とは異なる応答をすることに基づいている。単色光が生きている組織に与えられた場合、吸収された光の一部分は内部蛍光(autofluorescence) [特有の蛍光(native fluorescence) とも呼ぶ] と呼ばれるプロセスで異なる波長で再放射される。青色光または紫外線光が生きている組織に与えられた場合、可視光スペクトルの緑色部分において異常な組織により放射された内部蛍光の光子の強度または数は、健康な組織によって放射された光子の強度または数とは異なる。可視光スペクトルの赤色領域では、健康な組織と異常な組織により放射される光子数はほとんど同じである。

【0006】 癌細胞の存在を検出するために蛍光および内部蛍光強度の差を使用した従来技術のシステムの例は、Svanberg氏他による米国特許第 4,786,813号明細書、Alfano氏他による米国特許第 4,930,516('516)号明細書、Alfano氏による米国特許第5,042,494('494)号明

細書、Zeng Kun氏による英国特許出願第 2, 203, 831号明細書、Alfano氏他による米国特許第 5, 131, 398 (' 398) 号明細書、およびAndersson-EnglesによるPCT出願No. W 290/10219 に記載されている。

【0007】これらの特許明細書にそれぞれ記載されているシステムは、一般に癌細胞と癌ではない細胞を区別するために2つのカテゴリーに分けられる。第1のカテゴリーのシステムは、癌組織を検出するために単一点の狭帯域分光測定法を使用し、一方第2のカテゴリーのものは広帯域映像システムを使用する。第1のカテゴリーのシステムの例は、単一点測定システムが記載されているAlfano氏の米国特許' 516, ' 494および' 398明細書である。これらのシステムは、癌細胞の存在を示すために健康な組織と疑わしい組織とによって生成された内部蛍光の光の狭帯域強度のレシオメータによる比較、並びにスペクトルピークの変化（すなわち青色方向へのシフト）の検出を使用している。

【0008】しかしながら、これらの狭帯域強度測定法および関連した識別アルゴリズムは、人間の癌に応用できることが発見されておらず、ネズミの腫瘍の試験管内測定から導出される内部蛍光スペクトルに基づいている。Zeng氏のシステムは、悪性組織を検出するために内部蛍光の光のスペクトル包絡線の変化を探索するに過ぎない。しかしながら、プローブがある位置から別の位置に、或はある患者から別の患者に移動された場合に内部蛍光の光の量が変化するため、この方法は別個の患者の疑わしい組織を識別するには十分に信頼できるものではないことが分かっている。

【0009】第2のカテゴリーの例は、罹病組織のイメージを生成するシステムが記載されているSvanberg氏他およびAndersson-Engles の米国特許明細書のものである。組織によって生成された蛍光または内部蛍光の光は、増倍CCDカメラに与えられる前に広帯域フィルタで濾波された4つのビームに分割される。増倍CCDカメラの出力は、4つの広いスペクトル帯域の強度の比率を計算するために使用される。その後、比率の計算が典型的に疑似カラーとしてモニタ上に表示されるので、医師が癌の病巣の存在を視覚的に発見することができる。しかしながら経験上、医師は診断を下すために必要な情報を失うため、医療診断補助システムでは比率の計算またはイメージ処理のための要求は望ましくない。このような情報は組織の数学的な表示ではなく、組織の直接的な光景を提供することによってのみ記憶にとどめられる。

【0010】癌組織の存在を検出する装置の新しい開発は、ここにおいて参照文献とされている本出願人の別出願の米国特許出願08/428, 494 (' 494) 号明細書（現在米国特許第 5, 507, 287号明細書）および米国特許出願08/218, 662 (' 662) 号明細書に記載されている。米国特許出願494' および662' 号明細書に記載されたシステムは、癌映

像の分野において著しい進歩を遂げたが、改良が可能である。例えばこれらのシステムには、蛍光励起光を生成するために複雑なレーザシステムが必要とされる。HeCdレーザのような比較的小さいイオンレーザを使用することができるが、腸および胃のような大きい体腔器官を検査するのに十分なほど照明パワーが大きいという欠点がある。さらに蛍光映像を白色光反射率映像技術と共に使用した場合、付加的な光源を使用しなければならない。さらに患者毎、器官間、および位置間における内部蛍光特性の変化を補償するように設計された癌映像システムは現在存在しない。最後に、癌または前癌症状の組織が表示される方法は人間の目が感知した色を識別する力を最適に利用していない。

【0011】本発明は従来技術の癌映像システムの問題を明らかにし、呼吸器または胃腸器官における癌または前癌症状組織の検出を容易にするために米国特許出願494' および662' 号明細書に記載されているシステムを改良することを目的とするものである。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明は、生体内の癌または前癌症状の病巣の存在を検出する映像システムである。光源は、検査されるべき組織の一部分を照明するために光ファイバ内視鏡の照明案内部に導かれる青色励起光を生成する。内視鏡は、反射された励起光と検査されている組織によって生成された内部蛍光の光とを反射する。映像ファイバ束を通して内視鏡から受取られた光は、ダイクロイックミラーによって2つのビームに分割される。第1のビームは、可視光スペクトルの緑色部分中の内部蛍光の光および任意の反射された青色励起光を含む。第2のビームはスペクトルの赤色部分中の内部蛍光の光を含む。2つのビームの光は濾波され、1対のイメージ増倍CCDカメラに供給される。CCDカメラによって生成された実時間イメージ（すなわち、30フレーム/秒）は、カラービデオモニタの赤色、緑色および青色入力に供給される。さらに、実時間イメージからイメージが捕捉され、コンピュータ中のフレームグラバーによって記憶されることができる。

【0013】ビデオモニタの青色および緑色入力は、緑色内部蛍光の光を検出するカメラによって生成されたイメージを受取るように接続され、一方カラービデオモニタの赤色入力は赤色内部蛍光の光を検出するカメラによって生成されたイメージを受取るように接続される。ビデオモニタは、正常な組織の色がほぼシアン色として見え、一方潜在的な癌組織の色が赤み帯びた色に見える表示を生成する。モニタ上で知覚された色は、2つの獲得チャンネルの比率を表わしていることが分かる。計算またはデジタルイメージ処理を行わずに3つの色チャンネルを混合するだけで比率が表示されるため、これは本発明の重要な特徴である。

【0014】本発明の別の特徴は、患者毎、器官毎、お

よび位置間における内部蛍光の変化を補償するために特定の比率で赤色および緑色の増倍CCDカメラの利得を調節することによってビデオ表示イメージの輝度およびカラーコントラストを医師が調節することを可能にする1対の制御装置にある。

【0015】本発明のさらに別の特徴は、励起光源に対する改良である。水銀アークランプは、436ナノメートルの強い原子線の青色励起光を生成するために使用される。アークランプからの光は、楕円形ミラーによって収集され、それが内視鏡の照明案内部に導かれる前にダイクロイックミラーおよびバンドパスフィルタによって濾波される。この濾波された光源は高い照明パワーを提供し、安価に製造され、比較的容易に保守される。

【0016】

【発明の実施の形態】以下の説明および添付図面から本発明の上記の観点および多数の付随する利点が容易に理解されるであろう。本発明は、腫瘍強調薬品または顕著なイメージ処理を使用することを必要としない内部蛍光イメージを使用して癌または前癌症状の組織を検出するシステムである。

【0017】図1は、人間の正常組織と癌または前癌症状組織の内部蛍光の光強度の差を示したグラフである。上述されたように、青色励起光が組織を照射したとき、光のある部分が吸収され、内部蛍光の光として再放出される。内部蛍光の光は、組織が正常であるか病んでいるかを示す強度およびスペクトル形状を有する。スペクトル曲線10は正常で健康な組織の応答を表し、一方スペクトル曲線20は癌または前癌症状の組織の応答を示す。示されているように、緑色チャンネル30において2つの曲線の強度には著しい差があり、一方赤色チャンネル40における健康な組織と異常な組織との間の差は小さい。

【0018】図1に示されている曲線10および20の大きさは、波長だけでなく、プローブと検査されている組織との間の距離、並びに光源の強度によっても変化する。したがって、実際に緑色チャンネルにおいて内部蛍光の光の大きさを検出するだけで組織が癌であるか否かを決定することは不可能である。しかしながら、2つの異なる波長で得られた内部蛍光の光の強度の比率は、光ファイバプローブの組織までの距離および組織に対するプローブの角度の変化にかかわらず一定である。これは、緑色および赤色チャンネルの強度が同じ種類の組織に対して比例して変化するためである。すなわち、正常な組織に対する緑色内部蛍光の光の強度 G_{cis} によって除算された正常な組織に対する赤色内部蛍光の光の強度 R_{cis} は、検討されている組織に対する内視鏡の先端の距離および角度の変化にかかわらず実質的に一定である。同様に、緑色内部蛍光の光の強度 G_{cis} によって除算された赤色内部蛍光の光の強度 R_{cis} （転移せずに元の位置にある癌腫に対するCIS）の比率は、内視鏡の位置および方位の変化にかかわらず実質的に一定である。

【0019】本発明において、健康な組織では、緑色チャンネルに対する赤色チャンネルの応答の比率は腸組織に対してほぼ0.54であり、肺組織に対してほぼ0.16であり、一方転移せずに元の位置にある癌腫に対しては、緑色チャンネルに対する赤色チャンネルの比率は腸組織に対してほぼ1.6であり、肺組織に対してほぼ0.6であることが認められている。これらの値は単なる例示であり、それらはシステム、すなわち映像システムのスペクトル応答に高度に依存している。しかしながら、赤色チャンネル内部蛍光の光および緑色チャンネル内部蛍光の光の比率を計算または表示することによって、イメージの前後関係で決まる情報と共に判断した場合、検討されている組織が健康か潜在的に癌であるかを決定することができる。

【0020】図2は、組織が潜在的に癌すなわち前癌症状であるか否かを決定するために本発明によって使用された波長の範囲を示す。赤色チャンネルは630ナノメートルより長い波長に制限され、一方緑色チャンネルはほぼ490乃至560ナノメートルの範囲の波長を含んでいる。スペクトル曲線が強度だけでなく、形状においても異なっていることを明らかにするために、赤色帯域における領域はスペクトルのこの部分では正常な組織と癌組織との比率は1であるように正規化されている。さらにこの正規化の結果、緑色帯域において著しい差が生じる。したがって、比率または比率の表示は正常組織と癌組織とを識別する。本発明は、これらの各帯域において受けた内部蛍光の光をカラーイメージとして同時に表示することによって検討されている組織が潜在的に癌すなわち前癌症状であるか否かを医師が決定することを可能にする。

【0021】図3を参照すると、本発明の内視鏡内部蛍光映像システムは、励起光源100および光ファイバ内視鏡102を含み、それは検査される組織のタイプに応じて胃カメラ、十二指腸直達鏡、総胆管スコープ、気管支鏡または結腸ファイバスコープであってよい。例えば、内視鏡は呼吸管に対してオリンパスBF-20D、食道や胃に対してオリンパスGIF-XQ30、並びに直腸や結腸に対してオリンパスCF-30Lであってよい。

【0022】光源100は、光ファイバ内視鏡のコヒーレントでない照明案内内部106を通して供給される青色励起光104を生成する。その励起光は、内視鏡の末端部に取付けられた外側レンズ108によって焦点を結ばれる。医師によって内視鏡が体腔に挿入されたとき、青色励起光が検査されるべき組織の部分110を照明する。組織は青色光によって励起されて、光スペクトルの可視部分中の長い波長を有する光子（内部蛍光の光）112を放出する。反射された青色励起光と共に組織によって放出された内部蛍光の光は、内視鏡の末端部におけるレンズ114によって収集され、多数の通常の映像レンズ（示されていない）を通して内視鏡の映像案内内部116を通して導か

れる。

【0023】内部蛍光の光は内視鏡から出た後、ダイクロイックミラー120 に供給される。ダイクロイックミラー120 は、565乃至575ナノメートルの間のカットオフ波長を有する。このダイクロイックミラー120 は、映像案内から内部蛍光の光を2つのスペクトル帯域に分割する。ダイクロイックミラー120 のカットオフ波長より長い波長を有する内部蛍光の光は反射ミラー122 に導かれ、この反射ミラー122 がフィルタ124 に内部蛍光の光を導く。フィルタ124 は赤色チャンネルのイメージ増倍 CCDカメラ126 の正面に位置されている。ダイクロイックミラー120のカットオフ波長より短い波長を有する内部蛍光の光は、第2のイメージ増倍された緑色チャンネルのCCDカメラ130の正面に位置されたフィルタ128 に向かってダイクロイックミラーから導かれる。

【0024】内視鏡によって収集された内部蛍光の光を2つのスペクトル帯域に分離することによって、スペクトルの赤色部分における波長を有するほとんど全ての光子がCCDカメラ126 に供給され、一方スペクトルの緑色部分における波長を有するほとんど全ての光子がCCDカメラ130 に供給される。図1に示されているように、CCDカメラ126 に供給された赤色内部蛍光波長帯域の強度は、正常な組織と異常な組織に対して実質的に同じである。しかしながら、CCDカメラ130 に供給された緑色内部蛍光波長帯域の強度は正常な組織と異常な組織に対して実質的に異なっている。

【0025】以下さらに詳細に説明するように、両CCDカメラ126 および130 によって生成されたイメージは、任意の異常な組織が容易に識別されることを可能にするカラービデオモニタ150 上で組合わされる。高いパワーの青色励起光が使用され、かつスペクトル帯域中の全ての光子がイメージ増倍CCDカメラ126 および130 に供給されるため、カメラ126 および130 によって生成されたイメージは、腫瘍強調感光性薬品(tumor enhancing photosensitive drug)を必要とせずに、胃腸器官のような大きい器官の中であっても正常組織と異常組織とを識別するのに十分に明るい。

【0026】図4は、本発明による癌検出システムの映像処理部分のさらに詳細なブロック図である。内部蛍光の光112 がダイクロイックミラー120 (図3)によって反射されるか、或はそれを通過した後、この光はフィルタ124 および128 に導かれる。フィルタ124 は、630ナノメートルより短い波長を有する光を遮断する長波長通過フィルタである。長波長通過フィルタ124 を通過した後、赤色内部蛍光の光は、デルフト・インスツルメンツ(Delft Instruments)社によって製造されたDEP X X 1700のような第2世代イメージインテンシファイア132の表面上に導かれる。イメージインテンシファイア132の出力は、光ファイバ束134 を通ってCCDカメラ126 内のCCDイメージセンサ136 の表面に結合され

る。

【0027】緑色内部蛍光の光は、組織110 表面から反射された可能性のある任意の青色励起光を除去するバンドパスフィルタ128 を通過する。本発明のこの実施形態において、バンドパスフィルタ128 は490ナノメートルより短い波長および560ナノメートルより長い波長を有する光を除去する。フィルタ124 および128 の帯域外減衰量は、ほとんど全ての反射された青色励起光がCCDカメラに到達しないようにすることを確実にするために十分でなければならない。フィルタ128 を通過した後、緑色内部蛍光の光は第2世代イメージインテンシファイア140 に導かれる。イメージインテンシファイア140の出力は、光ファイバ束142 を介して緑色CCDカメラ130 内のCCDイメージセンサ144 の表面に結合される。カメラ130 内のゲンロック(genlock)149は、緑色CCDカメラ130 に対する赤色CCDカメラ126 の同期を維持する。

【0028】赤色および緑色イメージ増倍CCDカメラ126 および130 のアナログ出力信号は1対の増幅器152, 154 に供給される。増幅器の出力は、制御コンピュータ200 の一部分であるビデオイメージ処理ボード155 に供給される。制御コンピュータ200 は、インテル486/100MHzのCPU202 および16MBの内部メモリ204 を含んでいる。しかしながら、その他の高速デジタルコンピュータも使用されることが可能である。

【0029】ビデオイメージ処理ボード155 は、赤色および緑色CCDカメラからの増幅されたビデオ信号をそれぞれ受信する1対のアナログデジタル変換器156, 157 を含んでいる。アナログデジタル変換器は、アナログビデオ信号を対応したデジタルフォーマットに変換する。デジタル化された後、以下に説明する方法でデジタルビデオ信号の相対的利得を修正するために1対の検索表158 および160 が使用される。デジタルビデオ信号のそれぞれの個別の値に対して、CPU202 は正しい相対的利得を有する対応したデジタル値を検索表から読出す。デジタル化されたビデオ信号の値は検索表158 および160 から読出され、それらの検索表は後に解析するために中央処理装置によって検索されることのできるランダムアクセスメモリ162 の一部分である。

【0030】実時間でイメージ信号を表示するために、デジタルビデオ信号は、ランダムアクセスメモリ162 から連続的に検索され、1対のデジタルアナログ変換器164 および166 によってアナログフォーマットに再変換される。2つの変換器は、緑色および赤色チャンネルイメージに対応している。デジタルアナログ変換器164, 166 の出力は、図3に示されているカラーモニタ150 の赤色、緑色および青色入力に直接供給される。これは、緑色CCDカメラ130 からのビデオ信号がカラーモニタの緑色入力150Gおよび青色入力150Bに結合されることを意味している。カラーモニタの赤色入力150Rは、赤

色CCDカメラ126 から赤色ビデオ信号を受信する。

【0031】カラービデオモニタ150 はビデオ信号を受信してカラーイメージを生成し、それによって健康な組織はほぼシアン色に見え、異常な組織すなわち潜在的に癌の組織は赤みを帯びた色に見えるため、熟練した医師により容易に識別可能である。

【0032】以下に説明されるように、ビデオ信号は利得のわずかな変化以外、顕著なデジタル信号処理を伴わずに、ビデオ入力／出力ボード152 および154 からビデオイメージ処理ボード155 を通ってカラービデオモニタ150 に直接結合される。これは、増倍CCDカメラからのデータのできるだけ忠実な表示を医師が観察することを可能にする。換言すると、イメージのストラクチャ（例えばコントラストおよびテクスチャ）が保たれる。したがって、医師は、ほかの場合ならばイメージが表示される前に行われる任意のデジタルイメージ処理の結果として除去またはマスクされる可能性のあるビデオイメージ中の微細な部分を検討することができる。CCDカメラによって生成された2つの内部蛍光イメージ信号は、各波長帯域における組織の忠実な内部蛍光イメージを表わし、病巣がそれらの前後関係(context)内においてビデオ速度で観察されることを可能にする。この観点

は、医師が潜在的な病巣を認識し、病状の確認のために内視鏡のバイオブシチャンネルを通してその生体組織片を検査することができるため重要である。

【0033】本発明の蛍光映像システムは、検査されている組織に関する内視鏡の距離および角度の影響を補償する計算を行わない点で特有である。その代りに、赤色および緑色カメラからのイメージは互いに重畳され、知覚によりはっきり認識できる色として表示される。これによって、医師はそれまでの生涯において得ている視覚的な経験を使用してイメージを判断することができる。さらに、システムは組織が実時間で観察されることを可能にするだけでなく、組織が癌である可能性があるか否かについての臨床決定を行うアルゴリズムの問題を回避する。

【0034】本発明者は、組織の内部蛍光特性が患者によって、器官によって、および位置によって変化することを知っている。そのため本発明では、生成されたカラービデオイメージの“輝度”および“カラーバランス”を医師が調節することを可能にする1組の制御装置220 が設けられている。この制御装置220 は、カメラ利得のハードウェアまたはソフトウェア制御によって実現できる。

【0035】表示されたイメージの輝度は、赤色および緑色チャンネルの両方の利得に関連しており、一方カラーバランスは緑色および赤色チャンネルの相対的利得に関連している。本発明のここに示す好ましい実施形態では赤色チャンネルカメラ126の利得は、式(1)にしたがって緑色チャンネルカメラ130 の利得に関連してい

る：

$$R_{(w)} = a G^2 + b G + c \quad (1)$$

ここで、Rは赤色チャンネルイメージインテンシファイアの利得であり、Gは緑色チャンネルイメージインテンシファイアの利得であり、a、bおよびcは定数である。定数a、bおよびcに対して選択された特定の値は、使用される増倍CCDカメラのタイプ、光源の強度、組織の特性および人間の目の色を知覚する能力に依存することが理解される。しかしながら上述されたシステムに対して、本発明者は定数“a”が0.0乃至0.1の範囲において選択され、“b”が0.5乃至1.5の範囲で選択され、かつ“c”が0.0乃至0.5の範囲から選択されなければならないことを発見した。

【0036】定数“c”は、2つのチャンネルの間においてカラーのオフセットを生じさせ、一次の項（線形項）“b”は全体的な輝度が変化されたときに緑色および赤色の両チャンネルの利得が関連されることを確実にする。二次の項“a”は、表示の全体的な輝度の変化にかかわらずモニタ上で知覚されるカラーが同じ状態であることを保証するために2次の結合を提供する。しかしながら、本発明のこの実施形態では“a”の項はゼロに設定されている。

【0037】モニタ上に表示されたイメージの輝度を調節するために、医師は緑色チャンネルの利得を調節するノブ222 の位置を調節する。このノブ222 を移動することによって、CPU202 によって読取られる信号が導線224 上に生成される。CPU202 は、定数a、bおよびcの値を変化することなく式(1)にしたがって検索表158 および160 に記憶された数値を調節する。その代りに、CPUはCPUから1対の利得制御ボード146 および148 に利得信号を供給することによって赤色および緑色増倍CCDカメラの利得を調節することが可能であり、利得制御ボード146 および148 はイメージインテンシファイア132、140 の高い電圧を制御する。認識されるように、緑色チャンネルの利得が増加または減少すると、赤色チャンネルの利得は比例的に増加または減少する。

【0038】イメージのカラーバランスを調節するために、医師はコントラストノブ226 の位置を調節する。ノブ226 を移動することによって、CPU202 によって読取られる信号が導線228 上に生成される。CPU202 は、緑色チャンネルの利得に赤色チャンネルの利得を関連させる乗数bを調節する。本発明のこの実施形態において、コントラストノブ226 がその最小位置と最大位置との間を移動されると、定数“b”は上述された範囲において直線的に変化される。CPUは、検索表158 に記憶された値を再度計算することによって赤色チャンネルの利得を計算するか、或は利得制御ボード146 に新しい利得信号を供給することによって赤色チャンネルイメージ増倍カメラ132 の利得を調節する。

【0039】実際に、医師は十分な強度の組織のイメージがビデオモニタ150上に生成されるまで輝度制御ノブ222を調節する。医師は観察している病巣が悪性だと思った場合、ビデオイメージ全体が赤色に見えるまでカラーバランスノブ226の位置を調節する。カラーバランスノブ226は、ビデオイメージの背景に赤色が見えなくなるまで再調節されることができる。関心をもった領域が依然赤みを帯びた色に見える場合、医師はビデオイメージの赤色部分が癌または前癌症状の病巣であるという強い確信をもつことができる。カラーバランス制御ノブ226はまた、表示されたカラーが医師が見たいと思ったも*

$$\begin{bmatrix} X \\ Y \\ Z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} R \\ G \\ B \end{bmatrix} \quad (2)$$

【0042】値R、GおよびBは、モニタのカラー入力に供給されるビデオ信号の大きさであり、3×3マトリクスにはモニタ上で使用される蛍光体によって主として決定される一連の固定係数が含まれる。値X、YおよびZは三刺激値と呼ばれる。

【0043】モニタ上に表示されることのできるあらゆるカラーは、1対のカラー座標x、yとして図5に示されているような色度グラフ250上に表わされることができる。これは、ビデオモニタ上に表示されることができるカラーを表すために使用される広範囲に使用されている通常の図である。座標xおよびyは、式(3)および(4)によって三刺激値に関連される：

$$x = \frac{a_{11}R + (a_{12} + a_{13})G}{(a_{11} + a_{21} + a_{31})R + (a_{12} + a_{22} + a_{23} + a_{13} + a_{32} + a_{33})G} \quad (5)$$

【0045】同様に式(2)および(4)を展開して、
以下の式(6)が得られる：

$$y = \frac{a_{21}R + (a_{22} + a_{23})G}{(a_{11} + a_{21} + a_{31})R + (a_{12} + a_{22} + a_{23} + a_{13} + a_{32} + a_{33})G} \quad (6)$$

【0046】本発明の癌検出システムに対して、赤色対緑色の内部蛍光強度の比率は、励起光の強度、プローブの方位または検査されている組織までのプローブの距離に関係なく所定の組織に対して同じままであることが確認された。R/Gが一定である、すなわちR/G=kである場合、式(5)のxおよび式(6)のyは一定に維持される。したがって、モニタ150上に示されたカラーは、プローブが患者の内部にどのように位置されるかにかかわらず一定である。赤色および緑色内部蛍光の光の間の比率が変化し、したがってビデオモニタ上のカラーが変化するの、検査されている組織が潜在的に癌である場合のみである(その場合、比率R/Gは異なるスペクトル応答のために変化する)。それ故、医師は潜在的に癌の病巣を検出するために表示のカラーの変化を観察するだけでよい。

* のであるように調節されることができ、それによって個々の医師が判断し易いものに表示を設定するフレキシビリティを医師に提供する。

【0040】上記に示されているように本発明は、検査されている組織に関する内視鏡の位置または方位に依存しないカラーとしてカラーモニタ上に組織を表示する。以下、これが本発明にとって正しいことである論理的根拠を述べる。

【0041】一般に、任意のRGBカラーモニタは、以下の式にしたがってモデル化されることができる：

【数1】

$$x = X / (X + Y + Z) \quad (3)$$

$$y = Y / (X + Y + Z) \quad (4)$$

K. Blair Benson氏によるテレビジョン・エンジニアリング・ハンドブック(McGraw Hill, 1992)は、これらの式および色度グラフの定義を見出すことのできる典型的な参照文献である。

【0044】本発明に対して緑色信号Gは青色チャンネルに供給されるため、G=Bであり、式(2)および(3)を展開して、以下の式(5)を導くことができる：

【数2】

☆【数3】

【0047】上述された癌検出システムに関して、健康な腸組織に対する緑色内部蛍光の光に対する赤色内部蛍光の光の比率はほぼ0.54であることが決定された。図5に示されているように、0.54の一定のR/G比を与えられた式(3)および(4)に対して色度グラフのカラー座標xおよびyを計算して図示した場合、緑色を帯びた色相を有する座標x₁、y₁を有するポイント252が結果的に得られる。同様に、潜在的に癌の腸組織に対して緑色内部蛍光の光に対する赤色内部蛍光の光の比率は、ほぼ1.6であることが決定されており、図示した場合に、赤茶色の色相を有する座標x₂、y₂を有するポイント254が生成される。

【0048】色度グラフ上の各ポイントの付近には、人間の目ではカラーの変化を知覚できない領域256、258、264および266が存在する。さらに、これらの領域

の大きさは、 x 、 y の値が減少するにつれて減少する傾向がある、すなわち赤色領域に対する青色領域に示されたカラーが減少する傾向があることが決定された。カラーモニタの青色および緑色入力の両方に緑色内部蛍光信号を供給することによって、ポイント252の位置は色度グラフの青色領域において座標 x_3 、 y_3 を有するポイント260に移動する。同様に、ポイント254はそのグラフの赤色領域の近くの座標 x_4 、 y_4 を有するポイント262に移動する。表示されたカラーは人間の目が僅かなカラー変化を知覚できる領域にあるため、医師は僅かなカラー変化をさらに容易に検出することができ、したがって潜在的に癌の組織をさらに容易に検出できる。

【0049】R/G比をカラーとして表示することは、本発明の重要な特徴である。従来技術において、30フレーム/秒の実時間ビデオ速度で比率を計算して表示することは困難である。さらに、計算された比率の表示は前後関係情報を提供しない。前後関係情報は経験上、医師が疑いのある病巣にバイオプシが必要か否か、或は人為的結果（例えば、血液）が観察されるか否かを決定することを可能にするために非常に重要である。本発明のカラー表示システムは、計算が行われないため迅速であり、かつ結果的なイメージは組織の前後関係情報を保持している。

【0050】図6は、図1に示された励起光源100の概略図である。光源100は、広い体腔内を照明するために使用される436ナノメートルの水銀原子線で強い青色光を生成する。光源には、顕著な青色スペクトル内容を有する光を生成する100ワットの水銀アークランプ300が含まれている。本発明者は、ランプ300によって生成された青色光を内視鏡の照明案内内部106に結合するために、そのランプのアークの大きさは内視鏡の照明案内内部の直径より小さくしなければならないことを確認した。本発明の好ましい実施形態において、使用されるアークランプは約0.25ミリメートルのアーク長を有するウシオ社のモデルナンバーUSH-102Dである。

【0051】本発明のこの実施形態では形状が楕円形の収集ミラー302がアークランプ300を包囲している。アークランプ300は、ランプ300の両側および後部からの光がミラーによって収集されて、ダイクロイックミラー303に導かれるようにミラー302のある焦点に位置されている。このようにして、ランプの放射したエネルギーの80%が収集される。ダイクロイックミラー303は、アークランプ300の下方において楕円形ミラーの第2の焦点より近い位置に取付けられることが好ましい。350乃至450ナノメートルの間の波長を有する光は、ダイクロイックミラー303の表面から45°で、かつ399ナノメートルの低い蛍光の長波長通過フィルタ306を通して反射される。所望されたスペクトル帯域における反射光に加えて、ダイクロイックミラー303はまた、ビーム停止部305に長い波長の光を送るように機能して、光源の素子が

熱による損傷を受けないように赤外線を濾波して除去することを可能にする。ダイクロイックミラー303と長波長通過フィルタ306との間に位置されたシャッタ304は、励起入力を内視鏡に導くか否かを制御するために使用される。

【0052】長波長通過フィルタ306は、以下に説明する干渉バンドパスフィルタ310上のコーティングが損傷しないように保護するために、紫外線範囲にある水銀アークランプによって生成された強いスペクトル線を減衰する。光は長波長通過フィルタ306を通過した後に、100ミリメートルの焦点距離の平凸レンズ308に導かれ、このレンズ308は、カラーフィルタ310による高い帯域外阻止濾波に必要とされる光学的に均質で実質的に平行な光ビームを発生させる。

【0053】カラーフィルタ310は干渉バンドパスフィルタを含んでいることが好ましく、400ナノメートルより短い波長および450ナノメートルより長い波長を有する光を減衰するようにレンズ308によって生成された光ビームに垂直に位置される。

【0054】本発明のこの実施形態において、ダイクロイックミラー303は350乃至450ナノメートル帯域の外側の光の約10%を反射する。非常に純粋な励起光が組織蛍光映像に必要とされるため、関心のある波長帯域（420ナノメートル乃至450ナノメートル）の外側の光の量をさらに減少するために干渉バンドパスフィルタ310が使用される。このバンドパスフィルタ310は 5×10^{-5} より小さい帯域外透過率を有しているため、420ナノメートルより短い波長または450ナノメートルより長い波長を持つ光は組織から放出された内部蛍光の光より弱い。

【0055】干渉バンドパスフィルタ310を通過した後、残った光は照明案内内部106（図3）の端部に光の焦点を結ぶ65ミリメートル焦点距離のレンズ312に導かれる。

【0056】図6に示された光源100は、内視鏡の照明案内内部106にほぼ500ミリワットの青色光を供給する。この光は、胃または腸のような大きい体腔内を照明するのに十分である。光源は、典型的にレーザ光源により供給される15ミリワットとは対照的に内視鏡の端部でほぼ50乃至80ミリワットの励起光を供給する。さらに、光源100はレーザより製造および保守が容易である。

【0057】図7は、本発明の癌検出システムによって生成されたイメージの概略図である。上記に示されているように、ビデオモニタ150はカラー表示を生成し、ここでは健康な組織がシアン（青白）色に見え、潜在的に癌または前癌症状の病巣が赤みを帯びた茶色に見える。そのようにして生成されたビデオ表示により、医師は感光性薬品を使用せずに癌または前癌症状の病巣の存在を容易に検出することができる。さらにカラー表示は組織の前後関係で決まる情報を保持しており、それによって従来技術の大幅にデジタル信号処理を使用したデジタル

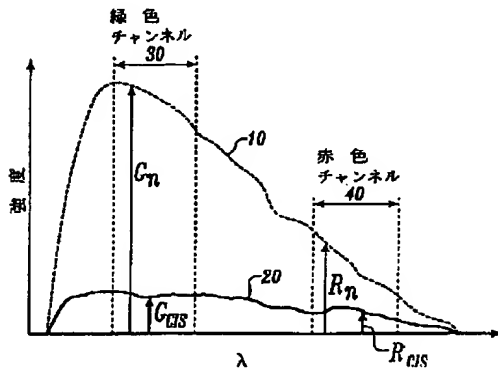
カメラシステムにおいて失われるイメージ中の微細な部分を医師が判断することが可能になる。本発明の癌検出システムは理想的に、感光性薬品の投与を必要とせずに異常な組織の存在に関してできるだけ多数の患者を検査することが所望される癌スクリーニング適用に適している。

【0058】本発明の好ましい実施形態を図示し説明してきたが、本発明の技術的範囲を逸脱することなく種々の変更が可能ながことが理解されるであろう。したがって、本発明の技術的範囲は添付された特許請求の範囲のみにによって限定されるものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】 正常組織と癌組織との間の内部蛍光強度の差を*

【図1】



* 示したグラフ。

【図2】 本発明によって使用されるスペクトル帯域における正常組織と癌組織との間の内部蛍光スペクトル形状の差を示したグラフ。

【図3】 本発明による癌検出システムのブロック図。

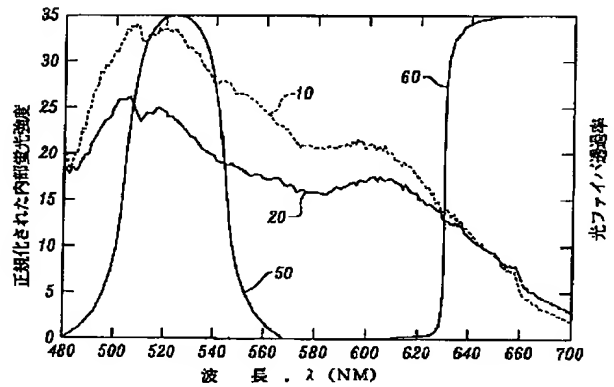
【図4】 本発明による癌検出システムにより使用されるイメージ獲得/処理ユニットのブロック図。

【図5】 正常な組織および癌組織に対して知覚されたカラーが本発明の癌検出システムによってどのように表示されるかを示した色度グラフ。

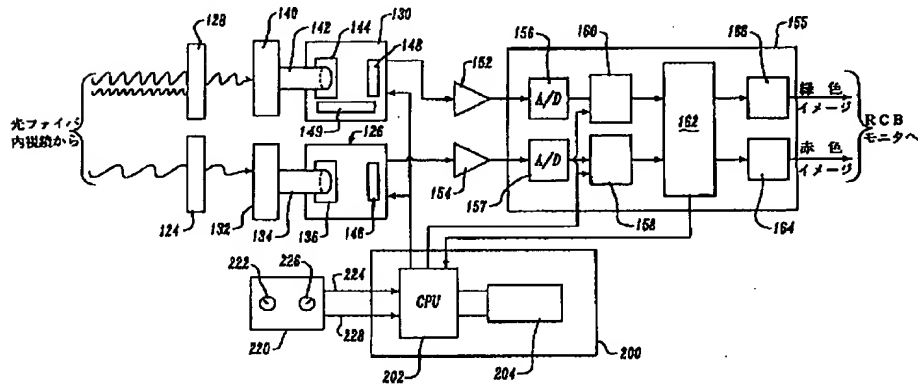
【図6】 本発明の別の観点による励起光源の概略図。

【図7】 本発明の癌検出システムによって生成されたイメージの概略図。

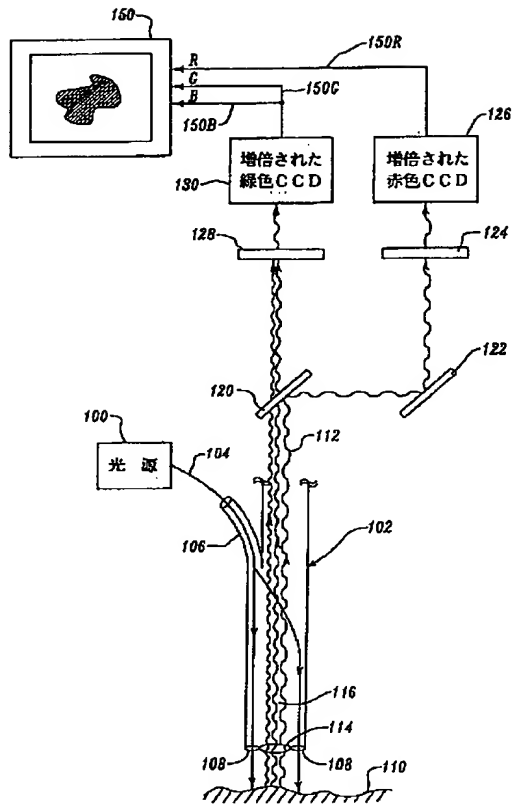
【図2】



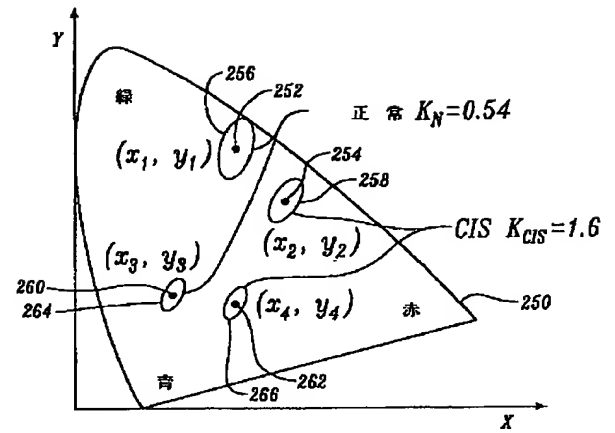
【図4】



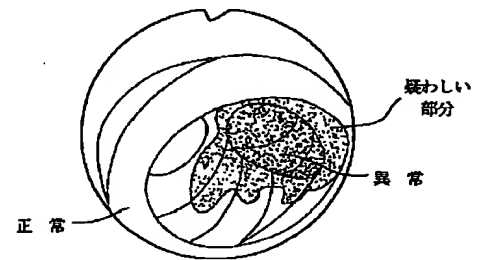
【図 3】



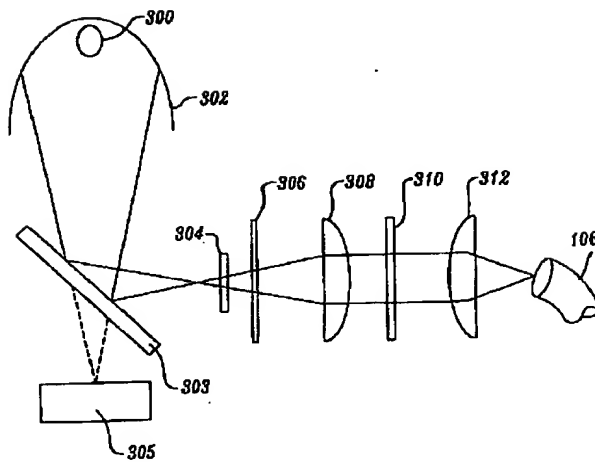
【図 5】



【図 7】



【図 6】



フロントページの続き

(72)発明者 リチャード・ダブリュ・クライン
カナダ国、ブイ 6 アール・1 エヌ 2、プリ
ティッシュ・コロンビア、バンクーバー、
ウエスト・サード・アベニュー 4540

(72)発明者 カルム・イー・マコーレイ

カナダ国、ブイ5ダブリュ・3イー1、ブリ
ティッシュ・コロンビア、バンクーバ
ー、プリンス・アルバート・ストリート
5791

(72)発明者 ブルーノー・ダブリュ・ジャギー
カナダ国、ブイ6ケー・1エム8、ブリテ
ィッシュ・コロンビア、バンクーバー、ウ
エスト・サード・アベニュー 2861